

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-61461

⑪ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和64年(1989)3月8日

C 07 D 215/56
215/38
401/12
// A 61 K 31/47
31/495

2 1 1
ABN
AAV
ABE
ABP
ABQ
ABS
ABU

8413-4C
8413-4C
6761-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全17頁)

⑭ 発明の名称 ベンゾヘテロ環誘導体

⑯ 特 願 昭62-218274

⑰ 出 願 昭62(1987)9月1日

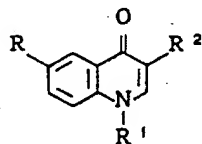
⑱ 発 明 者	玉 田 重 晴	徳島県板野郡北島町新喜来字二分1-16
⑱ 発 明 者	藤 岡 孝 文	徳島県板野郡藍住町勝瑞字成長186-5
⑱ 発 明 者	小 川 英 則	徳島県徳島市応神町吉成字轟21-3
⑱ 発 明 者	寺 本 修 二	徳島県徳島市川内町北原161-4
⑱ 発 明 者	近 藤 一 見	徳島県徳島市川内町加賀須野463-10
⑲ 出 願 人	大塚製薬株式会社	東京都千代田区神田司町2丁目9番地
⑲ 代 理 人	弁理士 三枝 英二	外2名

明 細 書

発明の名称 ベンゾヘテロ環誘導体

特許請求の範囲

① 一般式

(式中、Rは水素原子又は基-N \bigcirc N-R³)

(R³は水素原子、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基又はフェニル低級アルキル基を示す)を示す。R¹は水素原子又はフェニル低級アルキル基を示す。R²は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、

基-CO-N \bigcirc N-R⁴ (R⁴はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキ

ル基及びニトロ基よりなる群から選ばれた基を1~3個有することがあり且つ低級アルキル基上に置換基として水酸基を有することのあるフェニル低級アルキル基、水素原子、低級アルキル基、ベンゾイル低級アルキル基、フェニル低級アルケニル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基又はフェニル基を示す)又は基-CO-NH- \bigcirc N-R⁵ (R⁵は水素原子又はフェニル低級アルキル基を示す)を示す。但しRが基-N \bigcirc N-R³である場合、R²は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基でなければならない。Rが水素原子である場合、R²は基-CO-N \bigcirc N-R⁴又は基-CO-NH- \bigcirc N-R⁵でなければならない。]

で表わされるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はベンゾヘテロ環誘導体及びその塩に関する。

従来技術

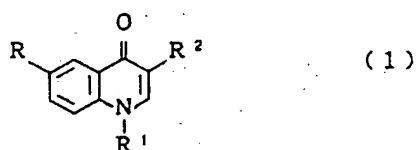
本発明のベンゾヘテロ環誘導体は、文献未記載の新規化合物である。

発明が解決しようとする問題点

本発明は、後記するように医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

問題点を解決するための手段

上記目的は、下記一般式(1)で表わされるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩により達成される。



(式中、Rは水素原子又は基-N \square -R³

(R³は水素原子、フェニル環上に置換基とし

ばならない。Rが水素原子である場合、R²は基-CO-N \square -R⁴又は基-CONH-N \square -R⁵でなければならない。)

上記一般式(1)で表わされるベンゾヘテロ環誘導体及びその塩は、心筋の収縮を増強する作用(陽性変力作用)、冠血流量増加作用、降圧作用、ノルエピネフィリンによる血管収縮抑制作用及び消炎作用を有し、例えばうっ血性心不全、僧帽弁膜症、心房性細動、粗動、発作性心房性頻脈等の各種心臓疾患の治療のための強心剤、降圧剤及び消炎剤として有用である。特に上記本発明化合物は、優れた陽性変力作用、冠血流量増加作用及び降圧作用を有する反面、心拍数の増加作用は殆んど有していない特徴がある。また上記化合物は、低毒性であり、中枢性の副作用、例えば嘔吐、運動機能の低下、振せん等が少ないという特徴をも有している。

上記一般式(1)において示される各基は、よ

て低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基又はフェニル低級アルキル基を示す)を示す。R¹は水素原子又はフェニル低級アルキル基を示す。R²は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、基-CO-N \square -R⁴(R⁴はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及びニトロ基よりなる群から選ばれた基を1~3個有することがあり且つ低級アルキル基上に置換基として水酸基を有することのあるフェニル低級アルキル基、水素原子、低級アルキル基、ベンゾイル低級アルキル基、フェニル低級アルケニル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基又はフェニル基を示す)又は基-CONH-N \square -R⁵(R⁵は水素原子又はフェニル低級アルキル基を示す)を示す。但しRが基-N \square -R³である場合、R²は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基でなけれ

り具体的には夫々次の通りである。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基としては、ベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、3-エトキシベンゾイル、2-プロポキシベンゾイル、4-n-ブトキシベンゾイル、3-ペンチルオキシベンゾイル、2-ヘキシルオキシベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイル、2,6-ジメトキシベンゾイル、2,4,6-トリメトキシベンゾイル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基の1~3個を有することのあるベンゾイル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素

数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基よりなる群から選ばれた基を1～3個有することがあり且つ低級アルキル基上に置換基として水酸基を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、前記例示の無置換フェニル低級アルキル基の他、4-メトキシベンジル、3-エトキシベンジル、2-プロポキシベンジル、4-n-ブトキシベンジル、3-ペ

ニル-1-ヒドロキシメチル、2-フェニル-2-ヒドロキシエチル、3-フェニル-3-ヒドロキシプロピル、3-フェニル-2-ヒドロキシプロピル、4-フェニル-4-ヒドロキシブチル、5-フェニル-5-ヒドロキシペンチル、6-フェニル-6-ヒドロキシヘキシル、5-フェニル-3-ヒドロキシペンチル、6-フェニル-4-ヒドロキシヘキシル、4-フェニル-2-ヒドロキシブチル、2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピル、3-ヒドロキシ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル、2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシ-3-(4-クロロフェニル)プロピル、ジフェニルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3, 3-ジフェニルプロピル、3, 4-ジフェニルブチル、4, 5-ジフェニルペンチル、6, 6-ジフェニルヘキシル基等の、フェニ

ンチルオキシベンジル、2-ヘキシルオキシベンジル、4-ニトロベンジル、3-ニトロベンジル、2-ニトロベンジル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、1-(3-エトキシフェニル)エチル、3-(2-プロポキシフェニル)プロピル、4-(4-n-ブトキシフェニル)ブチル、5-(2-ニトロフェニル)ペンチル、4-フルオロベンジル、3-プロモベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、4-ヨードベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、2, 4-ジプロモベンジル、2, 4, 6-トリクロロベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2, 6-ジメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシベンジル、2, 4-ジニトロベンジル、6-(4-クロロフェニル)ヘキシル、5-(2-クロロフェニル)ペンチル、3-(3-クロロフェニル)プロピル、2-(2, 6-ジクロロフェニル)エチル、1-フ

ニル環上に置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、ハロゲン原子及びニトロ基よりなる群から選ばれた基を1～3個有することがあり且つアルキル基上に水酸基を有することがあり、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、且つ上記置換又は無置換のフェニル基を1～2個有することのあるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

ベンゾイル低級アルキル基としては、ベンゾイルメチル、2-ベンゾイルエチル、1-ベンゾイルエチル、3-ベンゾイルプロピル、4-ベンゾイルブチル、1, 1-ジメチル-2-ベンゾイルエチル、5-ベンゾイルペンチル、6-ベンゾイルヘキシル、2-メチル-3-ベンゾイルプロピル

ル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるベンゾイルアルキル基を例示できる。

フェニル低級アルケニル基としては、スチリル、3-フェニル-1-プロペニル、3-フェニル-2-プロペニル、4-フェニル-3-ブテニル、4-フェニル-2-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、5-フェニル-3-ペンテニル、5-フェニル-2-ペンテニル、6-フェニル-5-ヘキセニル、6-フェニル-4-ヘキセニル、6-フェニル-3-ヘキセニル、6-フェニル-2-ヘキセニル、2-メチル-4-フェニル-3-ブテニル、2-メチルスチリル、1-メチルスチリル基等のアルケニル部分が炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基であるフェニルアルケニル基を例示できる。

上記一般式(1)で表わされる本発明ベンゾヘテロ環誘導体は、例えば下記反応式に示す方法に

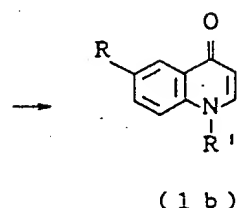
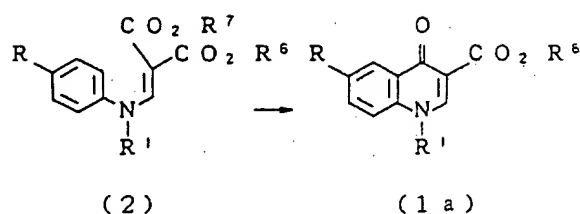
リン酸等の酸性物質を用いる環化法等を例示できる。

加熱による環化法を採用する場合、高沸点炭化水素類及び高沸点エーテル類、例えばテトラリン、ジフェニルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒を用い、通常100～300℃、好ましくは150～250℃の加熱条件を採用でき、1～10時間程度で反応は終了する。

また酸性物質を用いる環化法を採用する場合、酸性物質を化合物(2)に対して通常等モル量～大過剰量、好ましくは10～20倍量用い、無溶媒下又は適当な溶媒中で、通常室温～150℃で0.1～6時間程度反応させればよい。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、n-ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類、クロロホルム、塩

より製造することができる。

[反応式-1]



[式中、R及びR'は前記に同じ。R⁶及びR⁷は夫々低級アルキル基を示す。]

化合物(2)の環化反応方法は、従来公知の各種方法に準じて行ない得る。該方法としては例えば加熱による方法、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロライド、濃硫酸、ポリ

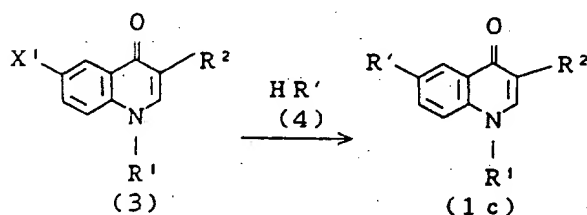
化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)等の非プロトン性極性溶媒、無水酢酸等の酸無水物等を使用することができる。

尚、上記化合物(2)の環化反応によれば、その反応条件で、直接化合物(1b)を製造できる場合があり、該化合物は容易に反応系より分離できる。

化合物(1a)の脱炭酸反応は、適当な塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で化合物(1a)を加水分解させた後、前記化合物(2)の加熱による環化反応と同様の溶媒中で、通常100～350℃程度、好ましくは200～350℃程度で1～10時間程度加熱することにより実施される。上記加水分解反応において用いられる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸

化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム等の無機塩基性化合物等を例示でき、溶媒としては、例えば水、エタノール、メタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。上記加水分解反応は、通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃付近の温度で一般に1～20時間にて終了する。

〔反応式-2〕



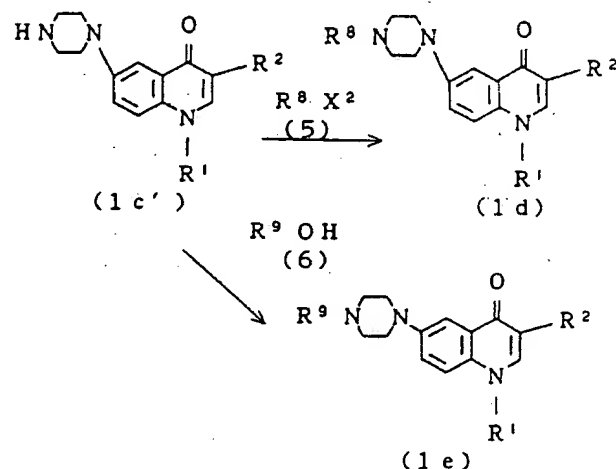
リウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等を挙げることができる。化合物(3)と化合物(4)との使用割合は特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常室温～180℃程度、好ましくは100～150℃にて行なわれ、一般に3～30時間程度で反応は終了する。また該反応において触媒として銅粉を用いると反応は有利に進行する。

〔式中、R¹ 及び R² は前記に同じ。R' は基 -N₆N-R³ (R³ は前記に同じ) を示す。X¹ はハロゲン原子を示す。〕

上記化合物(3)において、X¹ で定義されるハロゲン原子としては、塩素、弗素、臭素、沃素原子等を例示できる。

化合物(3)と化合物(4)との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性縮合剤の存在下又は非存在下にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、DMF、DMSO、HMPA等を挙げることができる。また塩基性縮合剤としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ

〔反応式-3〕



〔式中、R¹ 及び R² は前記に同じ。R⁸ はフェニル低級アルキル基を示す。R⁹ はフェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基を示す。X² はハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はアラルキルスルホニルオキシ基

を示す。]

上記化合物(5)において、 X^2 で定義される低級アルカンスルホニルオキシ基としては、例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンスルホニルオキシ、tert-ブタンスルホニルオキシ、ペンタンスルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ基等を例示できる。アリールスルホニルオキシ基としては、例えば、フェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロルフェニルスルホニルオキシ、 α -ナフチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアリールスルホニルオキシ基を例示できる。またアラルキルスルホニルオキシ基としては、例えば、ベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエ

8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕ウンデセン-7(DBU)、1, 4-ジアザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基及び炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の他に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸銀、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート等を挙げることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール

チルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、 α -ナフチルメチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアラルキルスルホニルオキシ基等を例示できる。

化合物(1c')と化合物(5)との反応は、脱ハロゲン化水素剤の存在下、適当な溶媒中で行なわれる。この脱ハロゲン化水素剤としては通常の塩基性化合物が用いられ、該塩基性化合物としては公知のものを広く使用でき、例えばショットン-バウマン反応に用いられる塩基性化合物、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノネン-5(DBN)、1,

類、ピリジン、アセトン、アセトニトリル等又はそれらの2種以上の混合溶媒等を挙げることができる。上記反応系には、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のアルカリ金属ヨウ化物を添加してもよい。化合物(1c')と化合物(5)との使用割合は特に限定されず広範囲内で適宜選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~2倍モル量用いるのがよい。該反応は通常-30~180℃程度、好ましくは約0~150℃で行なわれ、一般に5分~30時間で終了する。

化合物(1c')と化合物(6)との反応は、通常のアミド結合生成反応に従って行なわれる。アミド結合生成反応は、公知の各種の方法例えば、(イ)混合酸無水物法、例えば化合物(6)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これに化合物(1c')を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、例えば化合物(6)をp

ーニトロフェニルエステル、Nーヒドロキシコハク酸イミドエステル、1ーヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これに化合物(1c')を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ち化合物(6)に化合物

(1c')をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合させる方法、(ニ)その他の方法、例えば化合物(6)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これに化合物(1c')を反応させる方法、化合物(6)と低級アルコールとのエステルに化合物(1c')を高圧高温下に反応させる方法、化合物(6)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドに化合物(1c')を反応させる方法等により実施することができる。また化合物(6)をトリフェニルホスフィン、シアノリン化合物で活性化し、これに化合物(1c')

レン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒等の適当な溶媒中又は無溶媒下に行なわれる。尚上記混合酸無水物の製造において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等を例示でき、これらは通常化合物(6)に対し少なくとも等モル量、好ましくは1~2倍モル量程度用いられる。また化合物(1c')の使用割合は、通常化合物(6)に対して少なくとも等モル量、好ましくは1~2倍モル量程度とするのが好ましい。

上記(ロ)に示す活性エステル法は、例えばNーヒドロキシコハク酸イミドエステルを用いる場合を例にとれば、反応に影響を与えない適当な溶

を反応させる方法等によることもできる。

上記(イ)に示す混合酸無水物法において、使用される混合酸無水物は通常ショットテンーバウマン反応により得られ、これを通常単離することなく化合物(1c')と反応させることにより化合物(1e)が製造される。ショットテンーバウマン反応は通常該反応に慣用される前記した各種の塩基性化合物、の存在下、-20~100℃程度、好ましくは0~50℃程度において5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度を要して行なわれる。得られる混合酸無水物と化合物

(1c')との反応は、-20~150℃程度、好ましくは10~50℃程度において5分~10時間程度、好ましくは5分~5時間程度を要して行なわれる。また上記混合酸無水物は一般にこの種混合酸無水物法に慣用の溶媒、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシ

媒中に行なわれる。該溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応は0~150℃、好ましくは10~100℃で5~30時間で終了する。化合物(1c')とNーヒドロキシコハク酸イミドエステルとの使用割合は、後者に対して前者を通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~2倍モルとするのがよい。

上記(ニ)に示すカルボン酸ハライドに化合物(1c')を反応させる方法を採用する場合、該反応は脱ハロゲン化水素剤の存在下、適当な溶媒中に行なわれる。この方法に用いられる脱ハロゲ

ン化水素剤、溶媒、化合物(1c')とカルボン酸ハライドとの使用割合、反応条件(温度、時間等)等は、前記化合物(1c')と化合物(5)との反応の場合と同様にすればよい。

また化合物(6)をトリフェニルホスフィン、シアノリン酸ジエチル、ジエチルクロホスフェート等のリン化合物で活性化し、これに化合物(1c')を反応させる方法は、適当な溶媒中に行なうことができる。ここで溶媒としては反応に影響を与えないものなら何れも使用できるが、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

上記反応においては、必要に応じて塩基性化合

エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。触媒としては、例えば、酸化白金、パラジウム-炭素、パラジウム-黒等を挙げることができる。

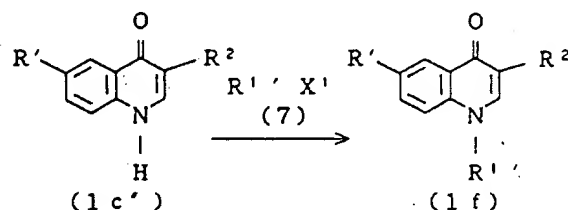
また上記化合物(1e)は、加水分解により化合物(1c')に導かれる。加水分解反応は、通常の加水分解の反応条件をいずれも適用でき、通常塩基性化合物、鉱酸、有機酸等の存在下、適当な溶媒中に行なわれる。塩基性化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム等を、鉱酸としては、例えば、硫酸、塩酸、硝酸等を、また有機酸としては、例えば、酢酸、芳香族スルホン酸等を夫々例示できる。該反応は、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジ

物、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基及び炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用いることもできる。該反応0~150℃程度、好ましくは0~100℃程度において行なわれ、反応時間は1~30時間程度である。化合物(6)に対するリン化合物及び化合物(1c')の使用割合は、夫々通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~3倍モル量とされる。

上記化合物(1d)は、これを適当な溶媒中にて触媒の存在下に、0~100℃付近にて水素圧1~10気圧で0.5~10時間程度処理する(このとき塩酸等の鉱酸を加えてもよい)か又は臭化水素酸水溶液中で加熱処理することにより、脱ベンゾイル化され、上記化合物(1c')に導かれる。溶媒としては、例えば、水、メタノール、

オキサン、エチレングリコール等のエーテル類、酢酸等の溶媒又はそれらの混合溶媒中、通常室温~200℃程度、好ましくは室温~150℃付近にて進行し、一般に0.5~18時間程度で終了する。

【反応式-4】



(式中、R、R²及びX¹は前記に同じ。R¹'はフェニル低級アルキル基を示す。)

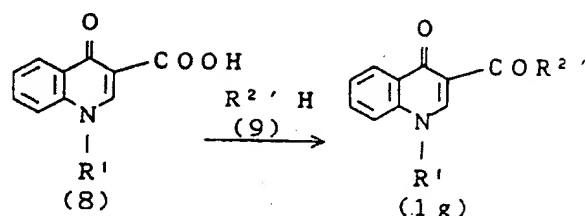
化合物(1c')と化合物(7)との反応は、塩基性化合物の存在下適当な溶媒中に行なわれる。塩基性化合物としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、金属ナトリウム、金属カ

リウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、*n*-ブチルリチウム等を挙げることができる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、DMF、DMSO、HMPA、アンモニア水等又はそれらの混合溶媒等を挙げることができる。

化合物(1c')と化合物(7)との使用割合は特に限定されないが、通常化合物(7)を化合物(1c')に対して少くとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル用いるのがよい。該反応は、通常0～150℃程度、好ましくは0～100℃付近で行なわれ、一般に30分～24時間程度で

終了する。

〔反応式-5〕

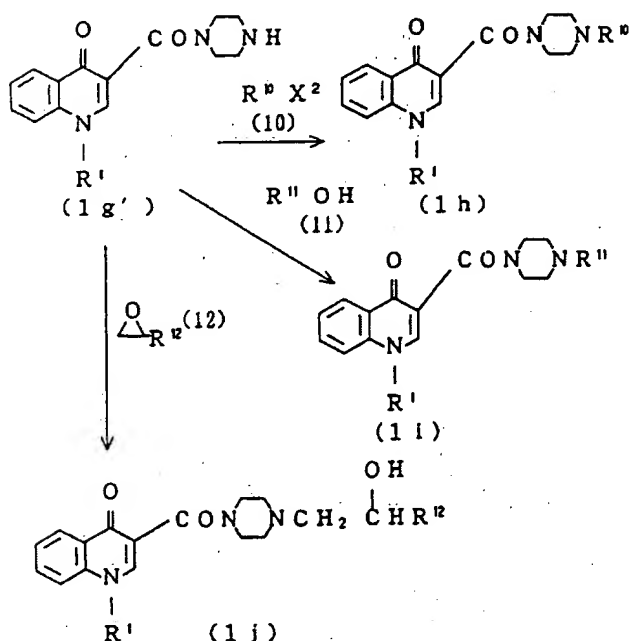


〔式中、R¹は前記に同じ。R²'は基

-N \square N-R⁴ (R⁴は前記に同じ)又は基
-NH \square N-R⁵ (R⁵は前記に同じ)を示す。〕

化合物(8)と化合物(9)との反応は、前記反応式-3の化合物(1c')と化合物(6)との反応と同様の条件下に行なわれる。

〔反応式-6〕



〔式中、R¹及びX²は前記に同じ。Rⁿはフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシ基及びニトロ基よりなる群から選ばれ

た基を1～3個有することがあり且つ低級アルキル上に置換基として水酸基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルキル基、ベンゾイル低級アルキル基、フェニル低級アルケニル基又はフェニル基を示す。Rⁿ'は、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基を示す。R²'は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシ基及びニトロ基よりなる群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は前記フェニル低級アルキル基と同じ置換基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。〕

化合物(1g')と化合物(10)との反応は、前記反応式-3の化合物(1c')と化合物(5)との反応と同様の条件下に行なわれる。尚、化合物(1h)中、Rⁿがフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシ基及びニトロ基

よりなる群から選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基である化合物は、前記反応式-3の化合物(1d)の脱ベンジル化反応と同様の反応により化合物(1g')に導かれる。

化合物(1g')と化合物(11)との反応は、前記反応式-3の化合物(1c')と化合物(6)との反応と同様の条件下に行なわれる。尚、化合物(1i)は、前記反応式-3の化合物(1e)の加水分解と同様の加水分解反応により化合物(1g')に導かれる。

化合物(1g')と化合物(12)との反応は、溶媒中又は無溶媒下に塩基性化合物の存在下又は不存在下に行なわれる。該反応は、通常室温~200℃、好ましくは室温~120℃付近にて好適に進行し、一般に1~24時間程度にて終了する。ここで使用される溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコー

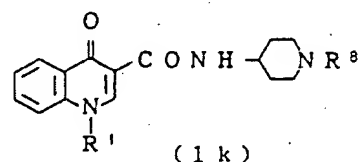
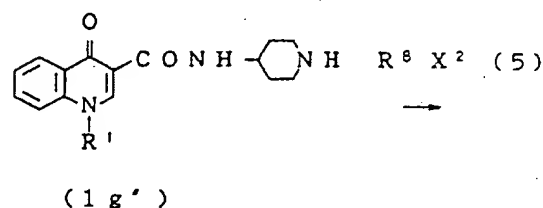
ルジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、N-メチルピロリドン、DMF、DMSO、HMPA等の極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド等の無機塩基、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン等の有機塩基等を挙げるすることができる。化合物(12)の使用量は、化合物(1g')に対して通常少くとも等モル、好ましくは等モル~5倍モル量程度とするのがよい。

また、化合物(1h)のR⁸がベンゾイル低級アルキル基である場合、該化合物の還元反応によって、R⁸が低級アルキル基上に置換基として水

酸基を有するフェニル低級アルキル基である化合物に導くことができる。該還元反応には種々の方法が適用できるが、例えば水素化還元剤を用いる方法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン等が挙げられ、これらの使用量は化合物(1h)に対して少くとも等モル、好ましくは等モル~10倍モル程度である。この還元反応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル類、DMF、酢酸等の極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を用い、通常-60~50℃程度、好ましくは-30℃~室温にて、10分間~3時間程度で行なわれる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム等の無

水の溶媒を用いるのがよい。

[反応式-7]

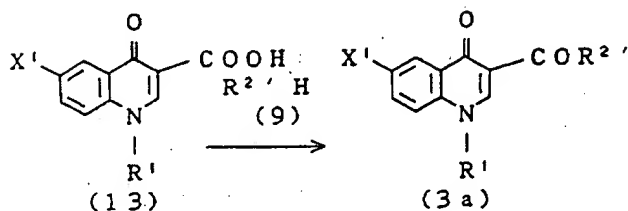


[式中、R¹、R⁸及びX²は前記に同じ。]

化合物(1g')と化合物(5)との反応は、前記反応式-3の化合物(1c')と化合物(5)との反応と同様の条件下に行なわれる。尚、化合物(1k)は、前記反応式-3の化合物(1d)の脱ベンゾイル化反応と同様の反応により化合物(1g')に導かれる。

前記反応式-2の化合物(3)のうちのある種
のものは、例えば以下の反応式-8に示す方法に
よって製造することができる。

[反応式-8]



(式中、 R^1 、 R^2 、及び X^1 は前記に同じ。)

化合物(13)と化合物(9)との反応は、前
記反応式-3の化合物(1c')と化合物(6)
との反応と同様の条件下に行なわれる。

上記一般式(1)で表わされる本発明ベンゾヘ
テロ環誘導体の中、塩基性基を有する化合物は、
医薬的に許容される酸を作用させることにより容
易に酸付加塩とすることができる。該酸としては、

である。

一般式(1)で表わされる本発明ベンゾヘテロ
環誘導体及びその塩は、通常一般的な医薬製剤の
形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、
増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、
滑沢剤等の希釈剤或いは賦形剤を用いて調製され
る。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的
に応じて選択でき、その代表的なものとして、例
えば、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、
顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁
剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに
際しては、担体としてこの分野で従来公知のもの
を広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナト
リウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシ
ウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦
形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロッ
プ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カ
ルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセ

例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無
機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リン
ゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を
挙げるることができる。

また上記一般式(1)で表わされる本発明ベン
ゾヘテロ環誘導体の中、酸性基を有する化合物は、
医薬的に許容される塩基性化合物を作用させるこ
とにより容易に塩とすることができる。塩基性化
合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸
化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、
炭酸水素カリウム等を挙げるることができる。

かくして得られる各々の工程での目的化合物は、
通常分離手段により容易に単離精製することが
できる。該分離手段としては、例えば、溶媒抽出
法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、
プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を
例示できる。

尚本発明は光学異性体をも当然に包含するもの

ルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリド
ン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリ
ウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナト
リウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソ
ルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリ
ウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、
乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバタ
ー、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニ
ウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進
剤、グリセリン、デンプン等の付湿剤、デンプン、
乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ
酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホ
ウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を
例示できる。更に錠剤は必要に応じて通常の剤皮
を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、
腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、
多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形す
るに際しては、担体としてこの分野で従来公知の

ものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を挙げることができる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば、水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪

等の通常の捕液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下若しくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

上記医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である一般式(1)の化合物又はその塩の量は1日当り体重1kg当り約0.01~10mgとするのがよい。また、投与単位形態中に有効成分を0.1~200mg含有させるのがよい。

実施例

以下に実施例、薬理試験結果及び製剤例を挙げる。

実施例1

[N-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)フェニルアミノメチレン]マロン酸ジエチル32gのジフェニルエーテル80cc溶液を、窒素気流下

酸エステル類等を挙げるができる。尚、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を該製剤中に含有させてもよい。

かくして調製される医薬製剤中に含有されるべき一般式(1)の化合物又はその塩の量は、特に限定されず広い範囲内から適宜選択されるが、通常全組成物中1~70重量%、好ましくは1~30重量%とするのがよい。

また上記医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸、

240~245℃に加温したジフェニルエーテル100cc中に1時間かけて滴下した。同温度にて1時間加熱後、放冷した。析出物を濾取し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール:ジクロロメタン=1:100~1:20)にて精製した後、ジメチルホルムアミドにて再結晶して、無色粉末状の6-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチル(I)7.5g及びジメチルホルムアミド-エタノールより再結晶して無色粉末状の6-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン(II)2.5gを得た。

化合物(I):融点=216~219℃

また上記化合物(II)をエノタール-濃塩酸にて塩酸塩とし、水より再結晶して、化合物(II)の2塩酸塩・2水和物(III)を得た。

化合物(III):融点=178~185℃

実施例2

6-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチル4.7gに1N水酸化カリウム-メタノール60%溶液を加え、60℃にて17時間加熱撹拌した。その後溶媒を濃縮し、得られた残渣を水に溶解し、不溶物を濾去した。濾液に希塩酸を加えてpHを7.5~7.7とし、析出した不溶物をメタノール:クロロホルム(1:8)で抽出した。これを水洗し、硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を濃縮した。得られた残渣にジフェニルエーテル20%を加え、外温310℃にて1時間加熱撹拌した。放冷後、n-ヘキサンを加えて2回デカントした。これをエタノール-濃塩酸にて塩酸塩とし、水より再結晶して、淡黄色粉末状の6-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン・2塩酸塩・2水和物2.4gを得た。

製した後、エタノールより再結晶して、無色粉末状の6-(4-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン0.28gを得た。

融点: 226~227℃

実施例5

1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチル5gを4-ベンジルピペラジン30%に溶解し、140℃で3時間加熱撹拌した。反応終了後、4-ベンジルピペラジンを減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製した。濃塩酸-エタノールにより塩酸塩とし、エタノール-水より再結晶して白色粉末状の1, 4-ジヒドロ-3-(4-ベンジル-1-ピペラジニルカルボニル)-4-オキソキノリン・2塩酸塩4.5gを得た。

融点: 178~185℃

実施例3

6-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン1.2g及び10%Pd-CO.1gを酢酸20%に溶解し、4気圧、40℃にて4時間水素添加した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を濃縮して、6-(1-ピペラジニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリンを得た。

実施例4

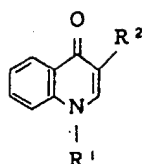
上記実施例3で得られた6-(1-ピペラジニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリンに、5N水酸化ナトリウム水溶液4%を加え、氷冷撹拌下3, 4-ジメトキシベンゾイルクロリドの粉末1gを4度に分けて加えた。同温度にて3時間撹拌後、反応混合物をクロロホルムにて抽出した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(展開液:メタノール:ジクロロメタン=1:10)にて精

融点: 275~279℃(分解)

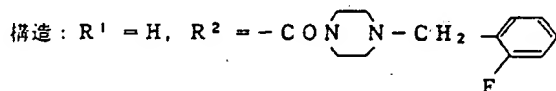
実施例6~22

適当な出発原料を用い、実施例5と同様にして本発明化合物を得た。結果を第1表に示す。

第 1 表



実施例 6

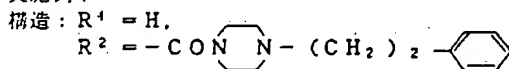


形態 (塩): 塩酸塩

結晶形 (再結晶溶媒): 白色粉末状 (エタノール-水)

融点: 290℃以上 (分解)

実施例 7

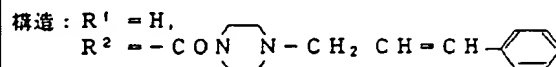


形態 (塩): 塩酸塩

結晶形 (再結晶溶媒): 白色粉末状 (エタノール-水)

融点: 300℃以上

実施例 8

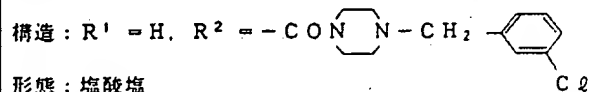


形態 (塩): 塩酸塩・1/2水和物

結晶形 (再結晶溶媒): 白色粉末状 (エタノール-水)

融点: 280~284℃ (分解)

実施例 9

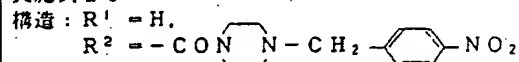


形態: 塩酸塩

結晶形 (再結晶溶媒): 無色プリズム状 (エタノール-水)

融点: 285~288℃ (分解)

実施例 10

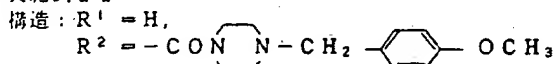


形態 (塩): 塩酸塩

結晶形 (再結晶溶媒): 無色プリズム状 (エタノール-水)

融点: 285~290℃ (分解)

実施例 11

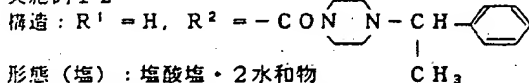


形態 (塩): 塩酸塩

結晶形 (再結晶溶媒): 白色粉末状 (エタノール-水)

融点: 286~291℃ (分解)

実施例 12

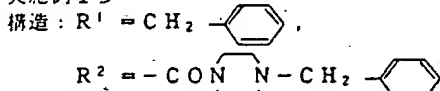


形態 (塩): 塩酸塩・2水和物

結晶形 (再結晶溶媒): 白色粉末状 (エタノール-水)

融点: 218~222℃ (分解)

実施例 13

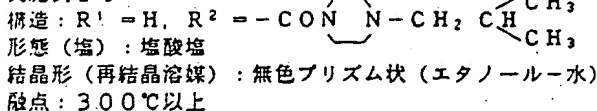


形態 (塩): -

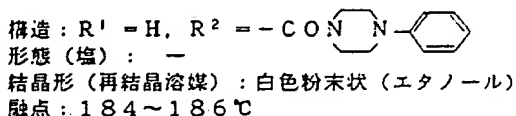
結晶形 (再結晶溶媒): 白色粉末状 (メタノール)

融点: 218~220℃

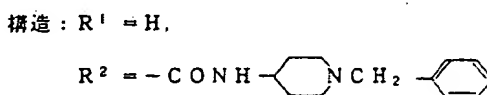
実施例 14



実施例 15



実施例 16



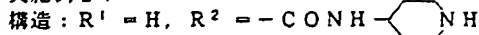
形態 (塩): 2塩酸塩

結晶形 (再結晶溶媒):

白色粉末状 (エタノール-ジエチルエーテル)

融点: 215~220℃ (分解)

実施例 17

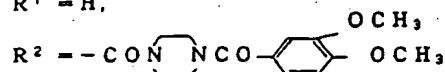


形態 (塩): 塩酸塩

結晶形 (再結晶溶媒): 白色粉末状 (エタノール-水)

融点: 300℃以上

実施例18

構造: $R^1 = H$,

形態(塩): 塩酸塩・3/2水和物

結晶形(再結晶溶媒):

白色粉末状(エタノール-ジエチルエーテル)

融点: 185~189℃

実施例19

構造: $R^1 = H$, $R^2 = -CON \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} N-CH_3$

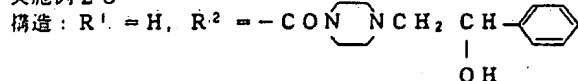
形態(塩): 2塩酸塩・1水和物

結晶形(再結晶溶媒):

白色粉末状(メタノール-ジエチルエーテル)

融点: 270~275℃(分解)

実施例20



形態(塩): 塩酸塩

結晶形(再結晶溶媒): 無色プリズム状(エタノール-水)

融点: 295~300℃(分解)

実施例21

構造: $R^1 = H$, $R^2 = -CON \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} NH$

形態(塩): 塩酸塩

結晶形(再結晶溶媒): 白色粉末状(エタノール-水)

融点: 300℃以上

実施例22

構造: $R^1 = H$, $R^2 = -CON \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} NCH_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.70 (4H, brs)、3.50 (2H, brs)、
 3.70 (2H, brs)、3.80 (2H, s)、
 7.20~7.70 (6H, m)、7.90~8.01
 (2H, m)、8.30 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、
 12.10 (1H, brs)

また、上記第1表に示す各化合物の遊離形態も
 しくは所定の各塩形態で測定されたNMR分析結
 果を下記第2表に示す。

第 2 表

実施例10 <遊離形態> $CDCl_3$ 中

δ ppm: 2.50 (4H, brs)、3.45 (2H, brs)
 3.60 (2H, s)、3.80 (2H, brs)
 7.00~7.50 (5H, m)
 7.83 (1H, m)
 8.20 (2H, d, $J=9$ Hz)
 8.30 (1H, d, $J=7.5$ Hz)
 11.90 (1H, brs)

実施例11 <遊離形態> $CDCl_3$ 中

δ ppm: 2.50 (4H, brs)、3.45 (4H, brs)
 3.80 (3H, s)
 6.80 (2H, d, $J=8.5$ Hz)
 7.20~7.60 (5H, m)
 7.90 (1H, s)
 8.30 (1H, d, $J=8$ Hz)
 12.2 (1H, brs)

実施例12 <遊離形態> $CDCl_3$ 中

δ ppm: 1.30 (3H, d, $J=6.6$ Hz)
 2.45 (4H, brs)
 3.60 (1H, quint, $J=6.6$ Hz)
 3.46 (2H, brs)、3.72 (2H, brs)
 7.20~7.50 (8H, m)
 7.81 (1H, s)
 8.27 (1H, d, $J=8$ Hz)

実施例14 <遊離形態> $CDCl_3$ 中

δ ppm: 0.90 (6H, d, $J=6.5$ Hz)
 1.75 (1H, sept, $J=6.5$ Hz)
 2.20 (2H, d, $J=7$ Hz)
 2.40 (4H, brs)、3.48 (2H, brs)
 3.75 (2H, brs)
 7.20~7.70 (3H, m)
 7.90 (1H, s)
 8.30 (1H, d, $J=7.7$ Hz)

実施例16 <遊離形態> $CDCl_3$ 中

δ ppm: 1.60~2.30 (6H, m)
 3.80 (2H, m)、3.50 (2H, s)
 4.00 (1H, m)
 7.20~7.80 (7H, m)
 8.45 (1H, d, $J=7.4$ Hz)
 8.84 (1H, s)
 10.60 (1H, d, $J=7.7$ Hz)
 12.0 (1H, brs)

実施例17 <塩酸塩形態> $DMSO-d_6$

δ ppm: 1.60~1.80 (2H, m)
 2.00~2.20 (2H, m)
 3.00~3.30 (4H, m)
 4.10 (1H, m)
 7.40~7.60 (1H, m)
 7.70~7.90 (2H, m)
 8.26 (1H, d, $J=7.8$ Hz)
 8.74 (1H, s)
 10.20 (1H, d, $J=7.3$ Hz)

実施例18 <塩酸塩形態> DMSO-d₆
 δ ppm : 3. 10 (4H, brs)、3. 70 (4H, brs)
 3. 80 (6H, s)
 6. 90~7. 20 (3H, m)
 7. 30~7. 80 (3H, m)
 8. 20~8. 30 (1H, m)
 8. 59 (1H, s)

実施例19 <遊離形態> CDCl₃
 δ ppm : 2. 28 (3H, s)、2. 42 (4H, brs)
 3. 40 (2H, brs)、3. 70 (2H, brs)
 7. 30~7. 40 (1H, m)
 7. 40~7. 60 (2H, m)
 8. 00 (1H, s)
 8. 30 (1H, d, J=7. 8Hz)

実施例20 <遊離形態> CDCl₃
 δ ppm : 2. 50 (4H, brs)、
 2. 70~2. 80 (2H, m)
 3. 40 (2H, brs)、3. 70 (2H, brs)
 4. 74 (1H, t, J=7Hz)
 7. 20~7. 40 (6H, m)
 7. 40~7. 60 (2H, m)
 7. 99 (1H, s)
 8. 30 (1H, d, J=8Hz)

実施例21 <塩酸塩形態> DMSO-d₆
 δ ppm : 3. 20 (4H, brs)、3. 52 (2H, brs)
 3. 85 (2H, brs)
 7. 40~7. 50 (1H, m)
 7. 40~7. 70 (2H, m)
 8. 10~8. 20 (2H, m)
 9. 40 (1H, brs)

薬理試験（血液灌流摘出乳頭筋標本）

体重8~13kgの雌雄雑種成犬にペントバルビタール・ナトリウム塩を30mg/kgの割合で静脈内投与して麻酔にかけた。ヘパリンのナトリウム塩を1000U/kgの割合で静脈内投与後脱血致死させ、心臓を摘出した。標本は主に乳頭筋及び心室中隔からなり、前中隔動脈に挿入したカニューレより、供血犬から導かれた血液で100mmHgの定圧で灌流された。供血犬は体重18~27kgで予めペントバルビタール・ナトリウム塩30mg/kgを静脈内投与して麻酔し、ヘパリンのナトリウム塩1000U/kgを静脈内投与してあった。双極電極を用い、閾値の1.5倍の電圧（0.5

~3V）、5msecの刺激幅、毎分120回の刺激頻度の矩形波で乳頭筋を刺激した。乳頭筋の静止張力は1.5gで、乳頭筋の発生張力は力変位交換器を介して測定した。前中隔動脈の血液量は電磁流量計を用いて測定した。発生張力及び血液量の記録はインク書き記録計上に記録した。この方法の詳細は、遠藤と橋本により既に報告されている（Am. J. Physiol., 218, 1459~1463, 1970）。

供試化合物は10~30 μ lの容量で4秒間で動脈内投与した。供試化合物の変力作用は薬物投与前の発生張力に対する%変化として表わした。冠血流量に対する作用は投与前からの絶対値の変化（ml/分）として表わした。結果を第3表に示す。

Na 供試化合物

① 3-(4-ベンジル-1-ピペラジニルカルボニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキ

ソキノリン・2塩酸塩

第 3 表

供 試 化合物 Na	投 与 量 (モル)	心室筋の 収縮変化 (%)	冠動脈血流 量の変化 (ml/分)
①	1 μ	45.7	6.8

製剤例1

3-(4-ベンジル-1-ピペラジニルカルボニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン・2塩酸塩	5mg
デンプン	132mg
マグネシウムステアレート	18mg
乳 糖	45mg
計	200mg

常法により、1錠中に上記組成を含有する錠剤を製造した。

製剤例2

3-(4-ベンジル-1-ピペラジニルカルボニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン・2塩酸塩	
ポリエチレングリコール (分子量: 4000)	0.3g
塩化ナトリウム	0.9g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート	0.4g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1g
メチルパラベン	0.18g
プロピルパラベン	0.02g
注射用蒸留水	100ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び

塩化ナトリウムを撹拌しながら80℃で上記の蒸留水に溶解した。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明化合物、ポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレートを順次溶解させ、次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌ろ過して1mlずつアンプルに分注し、注射剤を調製した。

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

手続補正書(自発)

昭和63年2月1日

特許庁長官 小川 邦夫 殿

- 1 事件の表示
昭和62年特許願第218274号
- 2 発明の名称
ベンゾヘテロ環誘導体
- 3 補正をする者
事件との関係 特許出願人
大塚製薬株式会社
- 4 代理人
大阪市東区平野町2の10 沢の鶴ビル
(6521) 弁理士 三 枝 英 二
- 5 補正命令の日付
自 発
- 6 補正の対象
明細書中「発明の詳細な説明」の項
- 7 補正の内容
別紙添付の通り

補正の内容

- 1 明細書第28頁第17行に「脱ベンゾイル化され」とあるを「脱フェニル低級アルキル化され」と訂正する。
- 2 明細書第30頁下から第6行に「式中、R、」とあるを「式中、R'、」と訂正する。
- 3 明細書第38頁下から第2行に「脱ベンゾイル化」とあるを「脱フェニル低級アルキル化」と訂正する。
- 4 明細書第56頁に記載の第1表中「実施例22」の項の記載全文を削除する。

(以上)